

**Das Farnkrautphänomen
und seine diagnostische Bedeutung
in der Gynäkologie und
Geburtshilfe**

Frank Port/m.

von Richard Netter

1965

Aus der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses Offenbach/Main

(Direktor: Prof. Dr. med. H. L e w i n)

Das Farnkrautphänomen und seine diagnostische Bedeutung in
der Gynäkologie und Geburtshilfe.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Richard Netter
aus Bergen-Enkheim

Frankfurt/M 1965



Dekan: : Professor Dr. H. F r i c k
Referent : Professor Dr. H. L e w i n
Korreferent : Professor Dr. O. K ä s e r

DAS FARNKRAUTPHÄNOMEN UND SEINE DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG

=====

IN DER GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE

=====

1. Einleitung
2. Die Natur und das Zustandekommen der farnblattähnlichen Kristallbilder
3. Über die Technik der Abstriche und die Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Kristallbilder
4. Herkunft, Eigenschaften und Funktion des Cervikalsekretes
5. Das Farnkrautphänomen des Cervixschleimes und seine Beziehungen zum Cyklus
6. Gravidität und Farnkrauttest
7. Unterscheidung von Fruchtwasser und Urin mit Hilfe des Farnkrauttestes
8. Zusammenfassung

Das Farnkrautphänomen und seine diagnostische Bedeutung in
der Gynäkologie und Geburtshilfe.

Einleitung

Den Arbeiten einer großen Anzahl von Autoren ist es zu verdanken, daß der sogenannte Farnkrauttest heute in der Diagnostik der Gynäkologie und Geburtshilfe Anwendung findet.

Als erster war es P a p a n i c o l a o u , der in seinen Veröffentlichungen von 1945 bis 1948 darauf hin wies, daß man in einem getrockneten Ausstrich von Cervikalsekret unter dem Mikroskop eine eigenartige Kristallisation wahrnehmen kann. Da diese Kristallisation Baumform annimmt, wurde sie auch als Arborisation bezeichnet. Die Nomenklatur über dieses Phänomen ist sehr uneinheitlich. "Farnkrautstruktur", "Farnblattkristalle", "Palmlattkristalle", "fern-like-phenomen" oder "baumartige Verzweigungen" sind die häufigsten Bezeichnungen dieser Kristallisationserscheinungen. Alle diese Ausdrücke sagen jedoch nichts über die Natur oder das Zustandekommen der Kristalle aus. Es wird lediglich ein Vergleich mit der bekannten Pflanzenstruktur der Farne gezogen. Da P a p a n i c o l a o u diese Kristallbilder am ausgeprägtesten um die Zeit der Ovulation sah, nahm er an, daß diese mit der ovariellen Tätigkeit in Zusammenhang stehen könnte.

Im Folgenden soll nun gezeigt werden, wie diese Vermutung zu einem diagnostischen Test ausgearbeitet wurde und wie weit dieser Test in der Diagnostik der Gynäkologie und Geburtshilfe brauchbar ist.

Die Natur und das Zustandekommen der farnblattähnlichen
Kristallbilder.

P a p a n i c o l a o u fixierte den luftgetrockneten Cervikalausstrich noch mit Silbernitrat. Es entstand dabei ein Niederschlag von Silberchlorid. Nach Belichtung erfolgte eine Reduktion zu metallischem Silber, die die Kristallisation sehr deutlich werden ließ. Diese "Argyrophil - Sekretion" untersuchte R y d b e r g genauer. Er stellte fest, daß diese Kristalle auch ohne Behandlung mit Silbernitrat im luftgetrockneten ungefärbten Cervikalausstrich zu sehen sind. Er bezeichnete das typische Bild des Nativpräparates als "Farnkrautstruktur". Um die Entstehung der Farnkrautbilder zu klären, beauftragte R y d b e r g den Chemiker L i n d e r s t r o m - L a n g , den Cervixschleim zu analysieren. Dieser fand heraus, daß es sich bei den Kristallen um eine anorganische Substanz handelte, die auch nach Erhitzen auf 400 - 500 ° ihre Kristallstrukturen unverändert beibehielt. Die Mikroanalyse der Aschesubstanz ergab 97 % Na C l und 0,85 % organische Bestandteile. Da die Grundsubstanz des Cervikalschleimes aus Mucin besteht, nahm man an, daß das Zusammenwirken von Kochsalz und Mucin das wesentliche Element für die Entstehung der Kristallisationsbilder sei. Mucin enthält reichlich Glykoproteide. Es bildet klebrige, fadenziehende kolloidale Lösungen. Für die kolloidalen Eigenschaften ist nach M o r i t z besonders der Polysaccharidanteil von großer Bedeutung.

Aus Untersuchungen von B. Z o n d e k ging hervor, daß die Arborisation nicht für den Cervixschleim spezifisch ist. Auch der Nasenschleim, ebenfalls reich an Mucin, vermag zu kristallisieren. Es stellte sich aber bald heraus, daß die Arborisation keine Folge des Gehaltes an Mucin ist, denn auch die Tränenflüssigkeit, der Liquor cerebrosppinalis, das Serum, die Follikelflüssigkeit und der Aszites bilden die typischen Farnblattkristalle im luftgetrockneten Ausstrich. B. Z o n d e k wies nach diesen Ergebnissen daraufhin, daß die Farnkrautkristalle immer dann auftreten, wenn Eiweiß von weniger als 4 % in einer Salzlösung zum Trocknen kommt. Verschiedene Autoren, besonders aber R y d b e r g , B e r g m a n n , G r ü n b e r g e r , H o l k u p und L o e c k l e bemühten sich, die typischen Kristalle künstlich zu erzeugen.



Abb. 1 Arborisation von Liquor cerebrospinalis. In der Mitte des Bildes farnblattähnliche Kristallbildung.



Abb. 2 Arborisation von Nasenschleim.

R y d b e r g und B e r g m a n n gelang es, das typische Kristallisationsbild durch ein Gemisch von Ringerlösung mit erhöhtem Kochsalzgehalt, Glukose, Galaktose und Gummé arabikum nachzuahmen. Ein farnpositives Bild entstand nur, wenn die kolloidale Grundsubstanz gleichzeitig Na Cl enthielt. L o e c k l e zeigte, daß sich farnnegative Cervikalausstriche leicht in farnpositive verwandeln ließen, wenn man einige Tropfen physiologischer Kochsalzlösung vor oder nach dem Entrocknen des Ausstriches auf den Objektträger gab. Die Üppigkeit der entstehenden Farnkrautstruktur schien seiner Meinung nach weitgehend von der Menge und Konzentration der zugeführten Kochsalzlösung abhängig zu sein. L o e c k l e zeigte weiter, daß zwar eine Eiweißlösung einen gewissen Einfluß auf Einzelheiten des Kristallbildes ausübt. Aber auch ohne Eiweißlösung konnte er farnähnliche Bilder reproduzieren. Er stellte eine Kochsalzverdünnungsreihe von 1 : 5 bis 1 : 5000 her. Die Bilder zeigten je nach Konzentration erhebliche Unterschiede. In sehr starken Kochsalzkonzentrationen fiel das Salz in der ihm eigenen Würfelform aus. Aber mit zunehmender Verdünnung war eine flächenhafte Ausbreitung und feldhafte Anordnung festzustellen. Bei einer Verdünnung von etwa 1 : 1000 ähnelten die Kristalle den farnpositiven Cervikalausstrichen. Nach den stagoskopischen Untersuchungen S o l e's ist die farnblattähnliche Struktur der Kristalle weitgehend abhängig von der gleichzeitigen Anwesenheit kolloidaler Stoffe in der Umgebung der kristallisierenden Substanzen. Er bezeichnet die Farnkrautstruktur als die "Tracht der Kristalle". Wie auch L o e c k l e , erklärte S o l e's , daß in farnnegativ erscheinenden Ausstrichen des Cervixschleimes kristallisierende Substanzen in ausreichender Menge vorhanden sind. Nur die gleichzeitig erheblich stärkere Konzentration der Kolloide reicht aus, den Vorgang der Kristallisation zu verändern und die kristallisierenden Substanzen dem optischen Nachweis zu entziehen. Die kristallisierenden Substanzen sind danach nur maskiert. Sie lassen sich durch geeignete Methoden einwandfrei nachweisen. Ein Tropfen Wasser genügt, um die Konzentration der Kolloide so zu verändern, daß eine Farnkrautformation in Erscheinung tritt. Andererseits kann man aus einem farnpositiven getrockneten Cervixschleimausstrich den Kochsalzgehalt auswaschen. Es bleibt dann ein Abbild der Arborisierung zurück.

Nach diesen Erkenntnissen ist es erklärlich, daß die oben aufgezählten Körperflüssigkeiten alle in der Farnkrautstruktur auskristallisieren können. Voraussetzung ist nur das Vorhandensein eines bestimmten Verhältnisses zwischen dem Kochsalzgehalt und den kolloidalen Substanzen.

Bei allen Kristallisationsgemischen wurden zunächst nur die kolloiden Partner, wie Blutplasma, Milch, Eiereiweiß oder Gummi arabicum in den Versuchen mit Kochsalzkonzentrationen gewechselt.

Wechselt man aber den mineralischen Partner und läßt die kolloiden Substanzen konstant, so ergibt sich, daß außer Kochsalz alle Alkali-halogenide die typischen Kristallbilder geben können. Alle anderen Salze zeigten andere Kristallisationsbilder oder fielen gar nicht aus. Es mußte also für den Cervixschleim der Beweis für die Beteiligung von Kochsalz an den Kristallen erbracht werden.

Die Bestimmung des Natriumchlorides im Cervikalsekret gelang H.H. H a a s e und U. Z o r l l mit Hilfe von Röntgenstrahlinterferenzen. Sie nahmen den Cervixschleim in der üblichen Weise mit einer Drahtöse steril ab. Aus Zaponlack wurde dann ein Häutchen als Träger für das Sekret hergestellt. Ließ man das Sekret auf dem Häutchen eintrocknen, so waren unter dem Mikroskop die typischen Farnblattkristalle sehr gut sichtbar. Das Häutchen brachte man nun zusammengerollt zur Aufnahme der Röntgenstrahlinterferenzen in einen Zylinder. (Debye - Scherrer - Kammer.) Durch eine Öffnung des Zylindermantels ließ man nun einen monochromatischen Röntgenstrahl auf das Stäbchen und auf den, die innere Mantelfläche auskleidenden, Röntgenfilm einfallen. Durch ihren Gitteraufbau bewirken die im Sekret befindlichen Kristalle eine Interferenz der vom Stäbchen gestreuten Röntgenstrahlen. Auf dem Röntgenfilm entstehen durch Schwärzung deutliche Interferenzringe, die nach Anzahl, Anordnung und Intensität, nach Methoden von v. L a u e , die Art des Kristallgitters und damit die kristallisierte Substanz erkennen lassen. Die nicht kristallisierten Bestandteile des Cervikalsekretes und die Trägersubstanz erzeugten keine scharfen Interferenzringe und störten nicht.

Die Auswertung des Interferenzdiagrammes von H.H. H a a s e und U. Z o r l l ergab, daß die zur Diskussion stehenden Kristalle nur aus Na C l bestehen konnten.

Über die Technik der Abstriche und die Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Kristallbilder.

Von außerordentlicher Bedeutung ist, daß schon bei der Entnahme des Cervixschleimes und beim Ausstreichen sehr sorgfältig vorgegangen wird. Die Portio wird nach dem Einstellen im Spekulum mit einem Tupfer gut abgewischt. Damit soll nach Möglichkeit das gesamte Scheidensekret vom Muttermund entfernt werden. Bei Verunreinigung des Präparates mit Scheidensekret könnten sonst "farnnegative" Ausstriche zu falschen Ergebnissen führen. Geübten Untersuchern gelingt es aber leicht, Scheidensekret von Cervixschleim zu unterscheiden, so daß diese Fehlerquelle von vornherein ausgeschlossen werden kann.

Der Cervixschleim wird mit einer sauberen ausgeglühten Platinöse oder mit einem Wattestäbchen aus dem Cervikalkanal entnommen. Je nach der Beschaffenheit und der Menge des Sekretes wird die Entnahme leicht oder weniger leicht sein. Doch darauf wird noch an anderer Stelle der Arbeit eingegangen werden müssen. Das Sekret wird dann auf eine möglichst große Fläche des Objektträgers in einer möglichst dünnen Schicht aufgetragen. Je dünner der Ausstrich gelingt, um so einfacher gestaltet sich die Suche nach den Farnkrautkristallen. Nach Möglichkeit sollten vergleichende Untersuchungen nur von einem Untersucher vorgenommen werden, da schon die Technik des Ausstreichens für das Finden von typischen Kristallen von Bedeutung sein kann. Ungeübten Untersuchern kann bei nur spärlicher Farnkrautbildung das Auffinden der Kristalle Schwierigkeiten bereiten. Andererseits sind die Kristalle manchmal kaum als farnähnlich zu erkennen. Die Erfahrung zeigt aber, daß dort, wo sich atypische Formen darstellen, auch typische Farnblattmuster finden lassen. Der geübte Untersucher weiß, daß vor allem in den Randpartien der Ausstrichpräparate Stellen mit typischen Kristallbildern vorkommen. Es besteht also die Möglichkeit des Übersehens vorhandener Kristalle. Eine weitere Fehlerquelle könnte entstehen, wenn bei der Entnahme des Cervixschleimes oder bei Anfertigung des Ausstriches künstlich kristallenerzeugende Substanzen hineingebracht würden. So könnte ein an sich farnnegatives Sekret farnpositiv werden, wenn Reste von Mineralstoffen an der Platinöse oder an einem unsauberen Objektträger haften würden. Sie Salze würden sich bei der Sekretentnahme oder beim Ausstreichen lösen und

somit ein falschpositives Farnkrautbild entstehen lassen. Diese Möglichkeit kann aber durch Ausflühen der Platinöse und durch sorgfältiges Säubern der Objektträger ausgeschlossen werden. Kontrollversuche brachten in dieser Hinsicht keine Schwierigkeiten. Die Methode ist ohne Einschränkung anwendbar. Ein weiteres Problem bildet die Entnahme von Sekret während der Menstruation oder bei anderen intrauterinen Blutungen. Da, wie später noch zu zeigen sein wird, dem Nachweis von Farnkrautkristallen bei einer normalen Menstruation kaum Bedeutung beizumessen ist, verzichten wir an unserer Klinik auf die Entnahme von Cervixschleim bei allen intrauterinen Blutungen. Bei schwachen Blutungen wäre es nach Säuberung der Portio mit Hilfe des Kolposkopes ohne weiteres möglich, Schleim ohne Blutbeimengung zu gewinnen. Es erhebt sich nur die Frage, ob, durch das über den Cervixschleim geflossene Blut, nicht Halogenide aus dem Plasma eindiffundieren können. Somit wäre theoretisch eine Veränderung des Schleimes möglich und die entstehenden Kristallbilder könnten nicht als dem Cervixschleim zugehörig anerkannt werden. Nicht nur das Hinüberdiffundieren von Salzen in den Cervixschleim könnte eine Fehlerquelle darstellen, sondern bei nicht ganz sauberer Entnahme auch eine Vermengung mit Bluserum, da bekanntlich verdünntes Blutserum eine typische Arborisation zeigt. Eigentlicherweise fand ich aber in über 50 Abstrichen, die während der Periode oder anderen intrauterinen Blutungen gemacht wurden, nie Farnkrautkristalle. Es kam auch vor, daß von mehreren hintereinander abgenommenen farnpositiven Abstrichen der letzte farnnegativ wurde, wenn durch zu starke Reizung mit der Platinöse eine leichte Blutung im CK eintrat. Auch bei 3 stärkeren Ovulationsblutungen konnte ich die sonst zu dieser Zeit regelmäßig auftretenden Farnkrautkristalle nicht finden.

S. G r i e f a h n und E. R i m b a c h beschrieben ebenfalls das Fehlen der typischen Kristalle während der Menstruation und bei artefiziellen Blutungen. Sie schrieben dem Blut eine kristallisationshemmende Wirkung zu und hielten eine pH - Verschiebung für eine ursächliche Möglichkeit. Eindeutig konnte aber das Fehlen der Farnkrautkristalle bei Blutungen ex utero nicht geklärt werden.

Auf ein weiteres Erscheinungsbild muß noch eingegangen werden: das der Kristallisationskerne. Trocknet man dicke Schleimklumpen auf einem Objektträger ein, so sieht man im Mikroskop entweder gar keine Kristallbildung oder das Bild der sogenannten Kristallisationskerne. (G r ü n b e r g e r und H o l k u p) Diese Kristallbildung unterscheidet sich wesentlich von denen der Farne. Der Kristallisationskern besteht aus übereinandergelagerten Kristallplatten, die in ihrer Gesamtheit eine Kreuzform ergeben. Die Kreuzform ist nicht immer symmetrisch und kann in eine rechteckige oder quadratische Figur übergehen. Dieser "angedeutete Kristallisationskern" kann häufig neben einem echten Kristallisationskern in Kreuzform gefunden werden. Typisch für den Kristallisationskern ist, daß er fast immer in der Mitte des Gesichtsfeldes zu finden ist. Wahrscheinlich ist das Verhältnis zwischen Kristalloiden und Kolloiden beim Eintrocknen des Ausstriches für dieses Phänomen von Bedeutung. Nach G r ü n b e r g e r und H o l k u p trocknet der Tropfen von der Peripherie aus ein, wobei auf den dabei entstehenden kleinsten Kristallen die Kolloide adsorbiert werden. Durch diese Adsorption sind im Zentrum weniger Kolloide vorhanden und die Salze können zu immer größeren Kristallfiguren heranwachsen. An der Peripherie erscheinen nur kleinste Kristallhäufchen mit feinsten Ästelungen, da durch die Adsorption der Kolloide ein größeres Wachstum verhindert wird. Zum Zentrum zu werden die Farne immer größer und plumper. Zu welchem Zeitpunkt des Zyklus im Cervixschleim gehäufte Kristallisationskerne zu finden sind, wird noch gezeigt.

Aus dem, in diesem Kapitel Aufgezeigten ergibt sich, daß die Farnkrautkristalle in verschiedener Form, Größe und Anzahl in einem Ausstrich auftreten können. Von geschlungenen multizentrischen Radiäranordnungen feinsten Kristalle über tannenzweigartige Verästelungen bis zu mittleren und groben plumpen Farnen sind alle Bilder möglich. Es stellt sich nun die Frage, was für Kristalle und welche Anzahl von Kristallen bei der Auswertung der Abstriche noch als farnpositiv oder schon als farnnegativ zu bezeichnen sind. Es ist auch nicht so, daß eine bestimmte Kristallstruktur für eine bestimmte Frau eigentümlich wäre. Alle Übergänge von den atypischen Kristallen bis zu den charak-



Abb. 3 Kristallisationskern und grobe, plumpe Farne.
Zur Zeit der Ovulation entnommen.

teristischen Formen sind sowohl bei Frauen aller Altersklassen als auch bei einund derselben Frau zu finden, wenn von ihr mehrere Abstriche hintereinander angefertigt werden.

B e r g m a n n nahm eine Gruppeneinteilung der Kristalle vor. (0 , + , ++ , +++ .) Die Kreuze bezeichnen ein immer reichlicheres und typischeres Auftreten von Farnkrautkristallen, Hinsichtlich der Kristallisation unterscheidet er zwischen + = vereinzelt isolierte Kristalle, ++ = vereinzelt farnkrautähnliche Formationen und +++ = farnkrautähnliche Formationen im ganzen getrockneten Areal. Diese Einteilung ist sicherlich bei der Hinzuziehung des Farnkrautphänomens in die Diagnostik verwendbar. Sie unterliegt aber der Subjektivität der einzelnen Untersucher und ist nicht wissenschaftlich exakt, solange nicht konkrete Maße für die jeweiligen Größenanordnungen der Kristalle und ihrer Anzahl angegeben werden können.

Aus diesem Grunde unterliegen auch die Angaben der verschiedensten Autoren großen Schwankungen. Die eine Gruppe gliedert die Kristallbilder nach der Einteilung von B e r g m a n n auf. Die andere Gruppe verzichtet auf diese Einteilung und sieht alles als farnpositiv an, was B e r g m a n n als positiv bezeichnet hat.

(+ , ++ , +++.)

Eine weitere Fehlerquelle eröffnet sich, wenn man sich folgende Beobachtung vor Augen hält. Wie wir, so haben auch schon andere Untersucher festgestellt, (H a a s e) daß nach Anfertigung mehrerer Abstriche unmittelbar hintereinander bei einer größeren Anzahl von Patientinnen die ersten farnnegativ ausfielen und die weiteren zunächst einzelne, dann aber immer deutlichere Arborisationen zeigten. Diese Erscheinung läßt sich nur so deuten, daß durch den mechanischen örtlichen Reiz bei der Entnahme ein verändertes Sekret erzeugt wird. Es muß aber auch daran gedacht werden, daß bei empfindsamen Frauen durch die vaginale Untersuchung eine psychische Erregung auftritt, die reflektorisch eine vermehrte und veränderte Absonderung von Cervixschleim veranlaßt. Die Möglichkeit einer Beeinflussung der Zusammensetzung des Cervikalsekretes durch lokale und reflektorische Reize scheint somit zu bestehen.

Anfänglich waren die Untersucher der einhelligen Meinung, daß ein Zusammenhang zwischen den hormonalen Vorgängen im weiblichen Zyklus und dem Vorhandensein, bzw. dem Fehlen der Farnkrautkristalle im Cervikalschleim, besteht. Diese Zusammenhänge laufen darauf hinaus,

daß während der Follikelphase im Cervikalschleim Farnkrautkristalle nachweisbar sind, während sich zur Zeit der Corpus Luteum - Phase keine typischen Kristalle finden. Als später ab und zu auch in der Corpus Luteum - Phase und selbst während der Gravidität, die, was die hormonellen Verhältnisse angeht, der Corpus Luteum - Phase ähnelt, Kristalle auftraten, wurden Zweifel an den hormonellen Zusammenhängen geäußert. Der Versuch, das Farnkrautphänomen des Cervixschleimes in der Zyklusdiagnostik zu verwenden, schien damit gescheitert.

Durch die aufgezeigten Schwierigkeiten ist es ersichtlich, daß zur Beurteilung einer Cyklusphase das Fehlen oder das Vorhandensein der Farnkrautkristalle im Cervixschleim nicht genügt. Andere diagnostische Hilfsmittel, wie z.B. die Beobachtung des Muttermundes, die Quantität, die Durchsichtigkeit und die sogenannte Spinnbarkeit des cervikalen Schleimpfropfes müssen hinzugezogen werden. Aus diesem Grunde ist die Betrachtung der Cervixschleimhaut und ihrer Sekretion von Bedeutung.

Herkunft, Eigenschaften und Funktion des Cervikalsekretes.

Das Cervikalsekret ist das Produkt der Drüsen der Cervixschleimhaut. Die Cervixschleimhaut kleidet den Halsteil der Gebärmutter aus. Der Cervikalkanal ist etwa 3 cm lang und vorn und hinten abgeplattet. Er reicht vom Orificium externum uteri bis zum Orificium internum histologicum.

Die Cervixschleimhaut unterscheidet sich wesentlich von der des Corpus und des Isthmus uteri. Vor allem an der Dorsalseite ist die Schleimhaut in Form der Plicae palmatae stark zerklüftet und etwa 3 - 5 mm dick. Das Oberflächenepithel ist etwa 0,02 mm hoch und setzt sich aus schleimproduzierenden einzelnen flimmernden Zylinderzellen zusammen. Die Höhe, die Kernform und die Kernlage des Oberflächenepithels unterliegen Schwankungen. Das Epithel setzt sich in zahlreiche verästelte tubuläre Drüsen fort, die in allen Richtungen in die gefäßreiche bindegewebige Lamina propria vordringen. Diese Drüsenzellen verfügen über scharfe Grenzen und basalständige Kerne, die verschiedene Formen annehmen können. Auch in den verästelten tubulären Drüsen hat man Flimmerepithelien gefunden, die durch ihren Zilienschlag dem Sekrettransport dienen sollen (E. S c h ü l l e) und bei erschwerten Abfluß vermehrt zu finden sind.

Bisher ist nicht allgemein bekannt, daß die Cervixschleimhaut einen histologisch faßbaren zyklischen Gestaltswandel erfährt, obwohl, wie noch zu zeigen sein wird, eine im regelmäßigen Rhythmus wechselnde Funktion als erwiesen gilt.

S t i e v e , W o l l n e r und S j ö v a l l konnten zyklische Veränderungen im Sinn einer in der ersten Zyklushälfte allmählich zunehmenden Proliferation des Epithels sehen. Im Intermenstruum wurden auch Kerngrößenschwankungen bemerkt. Um die Ovulationszeit sollen sich die Zellen verlagern und verbreitern. Die apikalen Zellenabschnitte werden dann durch Sekret vorgewölbt, so daß Bilder entstehen, die an eine apokrine Sekretion erinnern. Nach der Ovulation wird die Drüsentätigkeit wieder eingeschränkt. Diese zyklischen Veränderungen der Cervixschleimhaut sind aber noch nicht von allen Histologen anerkannt. Im Alter schrumpft die Schleimhaut, die Drüsen werden von einem immer flacheren Epithel bedeckt. Die Sekretion läßt nach und hört schließlich auf.

Das normale Cervikalsekret besteht aus einer klaren, fadenziehenden, schleimigen und zähflüssigen Masse, die im allgemeinen frei von zelligen und bakteriellen Beimengungen ist. In Form des nach K r i s t e l l e r benannten Schleimpfropfes bildet es im Cervikalkanal eine Barriere zwischen Scheide und Uteruskavum.

Über die physikalischen und chemischen Eigenschaften wurden lange Jahre sich widersprechende Befunde veröffentlicht. Die Untersuchungen der einzelnen Autoren waren sicher alle richtig. Es wurde aber niemals angegeben, in welchem Stadium des Zyklus die Untersuchungen vorgenommen wurden. Erst die Ergebnisse der letzten 10 bis 15 Jahre haben zu der Erkenntnis geführt, daß auch der Cervixschleim den Gesetzen des ovariellen Zyklus unterworfen ist. Die Zusammensetzung des Cervixschleimes, die nach R. S c h r ö d e r und nach L. N ü r n b e r g e r mit 96 bis 97 % Wasser, 1,5 % Eiweiß, 0,2 bis 0,3 % reduzierende Substanzen und 1 % Asche angegeben wird, hat nach der heutigen Betrachtungsweise nur noch bedingte Gültigkeit, da sich die chemischen und physikalischen Eigenschaften mit der Zyklusphase laufend ändern.

Makroskopisch wahrnehmbare zyklische Veränderungen des Cervixschleimes sind bereits seit langem bekannt. So schrieb schon vor über 100 Jahren F. A. P o u c h e t : "... daß regelmäßig vom 10. bis 15. Tag nach Aufhören der Menstruation der uterovaginale Schleim, der bis zu dieser Zeit zäh gewesen und von matt weißer Farbe war, nun flüssiger und viel reichlicher als zuvor auftritt, daß seine Sekretion oft ein solches Ausmaß erreicht, daß er in großer Ausdehnung den Eingang der Genitalorgane befeuchtet und auf die benachbarten Partien überfließt."

Einige Jahre später untersuchte auch S m i t h die zyklischen Veränderungen der physikalischen Eigenschaften des Cervikalsekretes. Er fand in der Zyklusmitte den höchsten Grad der Verflüssigung des schleimigen Inhaltes im Cervikalkanal. Er nahm an, daß durch diese Verflüssigung des Schleimes eine Konzeption am wahrscheinlichsten sei. Die Beobachtungen von P o u c h e t und S m i t h wurden 1933 von S e g n y und V i m e u x wieder aufgegriffen. Sie berichteten über zyklische Veränderungen hinsichtlich der Menge des

Cervixschleimes bei normal menstruierenden Frauen und brachten die gesteigerte Schleimproduktion mit der erhöhten Follikelhormonmenge im Harn in Zusammenhang. Zu diesem Zeitpunkt fanden sie durch Inspektion der Ovarien bei Laparotomien eine Ovulation. Auch Palmer und Marcille brachten die erhöhte schleimige Sekretion aus der Cervix mit der erhöhten Follikelhormonproduktion in Zusammenhang. Nach der Ovulation beobachtete man wieder ein Abnehmen der Schleimmenge. Die in der Literatur angegebenen Schwankungen der Schleimmenge sind auf die verschiedenen Zeiten der Schleimentnahme im Zyklus zurückzuführen. Nürnbberger konnte 0,2 bis 0,5 g Cervixschleim entnehmen. R. Schröder gibt die 24-Stundenmenge bis zu 0,7 g an. Viergiver und Pommerenke erhielten nur 60 mg Schleim als Tagesmenge. Sie erwähnen aber, daß diese Menge zur Zeit der Ovulation auf das Zehnfache ansteigen kann. Diese Mengenangaben haben meines Erachtens nur wenig Wert, da eine restlose Entnahme von Schleim aus dem Cervikalkanal nahezu unmöglich ist und, wie bereits erwähnt, bei intensiver Entnahme durch Reizung eine reflektorisch verstärkte Sekretion einsetzen kann.

Wesentlich jedoch war, daß Grünberger und Holkup die Abhängigkeit der Schleimproduktion vom Zyklus beweisen konnten. Durch Gaben von Follikelhormon (Diäthylstilböstrol) erzielten sie eine Erhöhung der Schleimproduktion innerhalb von 24 Stunden. Moricard führte den Beweis auf einem anderen Wege. Er erzielte durch tägliche Gaben von 10 mg Corpus - luteum - Hormon ein deutliches Zurückgehen der Schleimproduktion.

Mit der Menge des Schleimes verändert sich während des Zyklus auch der Gehalt an Feuchtigkeit und Trockensubstanz. Eine Folge davon ist, daß damit auch Veränderungen der Viskosität eintreten.

Die Viskosität ist eine weitere physikalische Eigenschaft des Cervixschleimes, die ebenso wie die Menge zyklischen Schwankungen unterliegt. (Abarbanel, Blair, Grünberger, Holkup, Menge, Nien-dorf, Stieve, Viergiver.) Die Bestimmung der Viskosität wird mit einem Viskosimeter nach Viergiver und Pommerenke vorgenommen. Eine sehr

einfache und vor allem für die Praxis geeignete Methode gab P a l m e r an: Der Cervixschleim wird mit einer Kornzange abgenommen und durch Spreizen der Branchen die Länge des so entstehenden Fadens beurteilt. Zur Zeit der Ovulation kann ein besonders langer Faden gezogen werden. Vor oder nach der Ovulation reißt der Faden sehr rasch ab oder es kommt garnicht zur Fadenbildung.

Im Verlaufe der Proliferationsphase wird die Viskosität des Cervixschleimes niedriger, während die Schleimmenge zunimmt. Diese Vorgänge werden vom Follikelhormon gesteuert. A b a r - b a n e l konnte dieses bestätigen, indem er Kastraten Östrogene spritzte und eine erhöhte Schleimproduktion bei gleichzeitiger Abnahme der Viskosität vorfand. Die gleichen Ergebnisse erhielten auch S h e t t l e s und G u t t - m a c h e r bei Untersuchungen des Cervixschleimes in der Menopause vor und nach Östrogengaben.

In der Sekretionsphase wird der Schleim wieder zäh und hochviskös. (A t k i n s o n , E n g l e , S h e t t l e s .) Durch Schwankungen in Menge und Viskosität sind auch die Werte für die verschiedenen chemischen Bestandteile des Cervixsekretes nicht einheitlich. B r e c k e n r i d g e und P o m m e r e n k e fanden, daß Glukose, Maltose, Galaktose und Fruktose in der Zeit der Ovulation absank. Ebenso konnte zur Zeit der größten Schleimproduktion ein Absinken von Cholesterol, Phosphorlipoiden und Aminosäurekonzentration bemerkt werden. (P e d e r s o n und P o m m e r e n k e .) Alle diese Veränderungen sind jedoch durch den gesteigerten Wassergehalt des Cervixschleimes in dieser Zeit erklärlich.

Auch der P_H Wert des Cervixschleimes wird verschieden angegeben. Im allgemeinen wird er als alkalisch angegeben. Je nach der Entnahme, endo- oder exocervikal, ändern sich die P_H Werte. Bei dem exocervikalen Schleim spielt der Einfluß des sauren Vaginalsekretes eine Rolle. (K r a u l und B o d n a r .) Ob die P_H Werte einer Abhängigkeit von Zyklus unterliegen, ist noch sehr fraglich.

Neben dem mechanischen und biologischen Schutz des weiblichen Genitale gegen Infektionen von außen hat das Cervikalsekret eine große Bedeutung im Zustandekommen der Konzeption. Die Änderungen der Menge und der Viskosität spielen eine Rolle

bei der Penetration der Spermien durch den cervikalen Schleimpfropf ins Uteruscavum. Nur zu bestimmten Zeiten des Zyklus ist es den Spermien möglich, in den Cervixschleim ein- und hindurchzudringen. Auf Grund histologischer Untersuchungen des Endometriums, der Vaginalzytologie, quantitativer Hormonanalysen, Messungen der Viskosität des Cervixschleimes, Vergleich mit der Basaltemperaturkurve und Kontrollen der Befunde bei Operationen wurde festgestellt, daß nur um den Zeitpunkt der Ovulation der Cervixschleim für Spermien passierbar ist. (A b a r b a n e l , B e a r z e , H e r r e r a , H u ß l e i n , S e q u y , V i m e u x , V i e r g i v e r u n d P o m m e r e n k e .) Außerhalb der Ovulationszeit bildet das Cervixsekret für die Spermien eine Barriere, die sie nicht überwinden können.

R a u s c h e r wies daraufhin, daß auch die Größe des Muttermundes zyklischen Schwankungen unterliegt. Er hat seine größte Weite zur Zeit der Ovulation und gibt damit den Spermien den Weg besonders frei.

Die Penetrationsfähigkeit der Spermien im Cervixschleim wird mit Hilfe des H u b n e r - bzw. S i m s - Testes geprüft. Danach meint H u ß l e i n , daß ein eigener Faktor für die Rezeptivität vorhanden sein müsse, der nur während der Ovulation auftritt, denn bei Frauen in der Menopause konnte zwar mit Östrogenen ein Schleim wie zur Zeit der Ovulation erzeugt werden, jedoch fehlte die Rezeptivität für Spermien.

Über die Eigenschaften und Funktionen des Cervikalsekretes kann zusammenfassend gesagt werden: Während der Proliferationsphase, also unter dem Einfluß des Follikelhormones, nimmt die Schleimmenge zu, der Schleim ist klar, transparent und fadenziehend. Zum Zeitpunkt der Ovulation klafft der Muttermund und es besteht eine Rezeptivität für Spermien. In der darauf folgenden Sekretionsphase nimmt die Schleimmenge unter dem Einfluß des Corpus - luteum - Hormones ab. Der Schleim wird weißlich, zellreich und verliert seine fadenziehenden Eigenschaften.

Eine eingehende Betrachtung über den cervikalen Schleimpfropf war notwendig, da das Farnkrautphänomen enge Beziehungen zu den anderen physiko - chemischen Eigenschaften, insbesondere der Viskosität hat und mit diesen zyklischen Veränderungen unterworfen ist.

Das Farnkrautphänomen des Cervixschleimes und seine Beziehungen zum Zyklus.

Das unter dem Mikroskop wahrnehmbare typische Kristallisationsbild der Arborisierung ist ein besonderes physiko - chemisches Phänomen des Cervixschleimes. Bereits P a p a n i c o l a o u und R y d b e r g vermuteten, daß dieses Phänomen mit der ovariellen Tätigkeit in Beziehung stehen könnte, da sie die Kristallisationsbilder am ausgeprägtesten und am häufigsten um die Zeit der Ovulation sahen. In den anderen Phasen des Zyklus sahen sie die Kristalle entweder garnicht oder nur in kleinen Mengen am Rande des Präparates. R y d b e r g betonte, daß die Kristallbildung eine Eigenheit des dünnflüssigen, glaligen und fadenziehenden Sekretes sei, welches während der Follikelphase und insbesondere zur Zeit der Ovulation optimal vorhanden ist. Man nahm an, daß unter dem Einfluß des Follikelhormones ein reichlicher, kochsalzhaltiger, also farnpositiver Schleim produziert wird, während durch Progesteron in der Corpus luteum Phase der Schleim kochsalzfrei und damit farnnegativ sei. Heute ist ja bekannt, daß auch in farnnegativen Abstrichen die Na C l Konzentration genügend groß ist, um unter geeigneten Bedingungen auszukristallisieren. Das zeigen vor allem die Versuche mit der sekundären Kristallisation. Das quantitativ unterschiedliche Auftreten der Kristalle wird durch das zyklusbedingte Schwanken der Viskosität des Cervikalsekretes hervorgerufen.

B e r g m a n n schaffte sich die bereits beschriebenen Stadieneinteilung der Kristalle und vergleicht den Grad der Kristallisation mit dem Gehalt an Trockensubstanz. Dabei fand er, daß die Kristallisation dann am ausgeprägtesten ist, wenn der Gehalt an Trockensubstanz am geringsten ist. Der Gehalt an Trockensubstanz im Cervixschleim erreicht um die Mitte des Zyklus ein gewisses Minimum. Das erklärt die reichliche Farnkrautbildung um die Zeit der Ovulation.

C a m p o s d a P a z arbeitete über die Beziehungen zwischen der Farnkrautstruktur und der Spermapermeabilität des Cervixschleimes. Er fand in der ersten Hälfte des normalen Zyklus bis über die Ovulation hinaus eine farnblattähnliche Kristallisation, er fand des weiteren, daß die Spermien nur in der Zeit der stärksten Kristallbildung den Schleimpfropf passieren können. In der prämenstruellen Phase und in der Menopause sah er keine Farnkraut-

kristalle, auch nicht in der Gravidität. Dagegen waren bei anovulatorischen Zyklen mit normalem Östrogenspiegel während der ganzen Zeit Farnkrautkristalle nachweisbar.

M. R o l a n d befaßte sich 1952 eingehender mit dem Farnkrautphänomen des Cervixschleimes. Gleichzeitig mit den Cervikalabstrichen untersuchte er das Endometrium und bestimmte die Vaginalzytologie. Bei 20 Frauen mit normalem Zyklus fand er in allen Fällen nur vom 5. oder 7. Tage bis zum 20. oder 22. Tage des Zyklus Farnkrautstrukturen. Vor, während und kurz nach der Periode, also vom 20. bis 22. vom 5. bis 7. Tage, waren die Abstriche farnnegativ. Die gleichlaufend gewonnenen Gewebsbilder des Endometriums und die Abstriche der Vaginalzytologie zeigten den gewöhnlichen zyklischen Ablauf.

Weiterhin wurden zweitägige Cervikalausstriche von 30 Frauen genommen, die unfruchtbar waren, und bei denen durch Vaginalzytologie, Endometriumuntersuchungen und Morgentemperaturmessungen anovulatorische Zyklen nachgewiesen waren. Bei ihnen blieb das Farnkrautphänomen bis zur Menstruation positiv. Das Cervikalsekret zeigte also keine zyklischen Veränderungen.

In einer dritten Gruppe untersuchte M. R o l a n d Abstriche von 40 Frauen während der Menopause. Bei allen 40 Frauen war das Farnkrautbild nicht nachweisbar. Zehn dieser Frauen erhielten 2 bis 3 hohe Dosen von Alphaöstradiolbenzoat und wurden daraufhin prompt farnpositiv. Verschwand das Farnkrautphänomen nach einigen Wochen wieder, so ließ es sich mit weiteren Dosen erneut herstellen. Als Nächste veröffentlichten dann G r ü n b e r g e r und H o l k u p eine Arbeit, deren Ergebnisse im wesentlichen mit denen von R o l a n d übereinstimmen. Sie untersuchten Zyklen normal menstruierender Frauen, indem sie täglich die Kristallisation des Cervixschleimes, die Basaltemperatur, die Bestimmung der Trockensubstanz und die Ergebnisse der Vaginal - Smearuntersuchung verglichen und auswerteten. Es zeigte sich auch bei diesen Untersuchungen, daß der Cervixschleim zur Zeit der Ovulation besonders klar, transparent, fadenziehend und reichlich vorhanden war. Die Farnkrautbildung war dabei stark ausgeprägt. Der Höhepunkt der Kristallisation lag um den 14. Tag, vor der nächsten Menstruation, also zum Zeitpunkt der größten Schleimproduktion und dem Minimum an Trockensubstanz. Der Anstieg der Basaltemperaturkurve fand 1 bis 3 Tage nach dem Höhepunkt der Kristallisation statt. Um die Zeit der Ovulation war die Kristallbildung so stark ausgeprägt, daß sich häufig ein

aus dachziegelartig übereinander gelagerten Kristallplatten gebildeter "Kristallisationskern" fand. Man versuchte diesen Kristallisationskern zur Bestimmung des Follikelsprunges heranzuziehen, da ja das Farnkrautphänomen während der gesamten Follikelphase vorhanden ist und über den Follikelsprung nichts aussagen kann. Die maximale Farnbildung besteht im Intermenstruum durchschnittlich 5 Tage. An einem oder zwei dieser fünf Tage trat meistens in der Mitte des Gesichtsfeldes der Kristallisationskern auf. Grünberger und Holkup wiesen ausdrücklich daraufhin, daß durch die gleichzeitig vorgenommenen Basaltemperaturmessungen sowie durch Vaginalsmearuntersuchungen der Zeitpunkt der vermutlichen Ovulation festlag. Der eindeutige Beweis der Ovulation durch Inspektion der Ovarien konnte nicht gebracht werden, da keine Indikation zu Laparotomie bestand.

E. Loeckle untersuchte 109 Abstriche von gesunden Frauen. Seine Ergebnisse fallen nicht so eindeutig aus wie bei Rydberg, Roland, Grünberger und Holkup. Immerhin zeigen sie jedoch die Tendenz: Farnpositiv im Intermenstruum, farnnegativ zur Zeit der Periode. Er fand Farnblattkristalle, wenn auch selten, während der Corpus luteum Phase.

Völlig anders fallen die Ergebnisse nach Untersuchungen von Cervikalabstrichen von H. Puder und G. Wolf aus. In ihrer Arbeit über "Möglichkeit der Zyklusdiagnose aus dem Cervixschleim und dem histologischen Bild der Cervixdrüsen" überprüfen die Verfasser die Anschauungen über das Kristallisationsphänomen. Sie konnten die von den bisher erwähnten Autoren nur zu bestimmten Zeiten des Zyklus gefundenen typischen Farnblattkristalle fast an jedem Tag des weiblichen Zyklus und auch häufig in der Menopause nachweisen. Bei der Untersuchung von 155 Fällen wurden unabhängig vom Zyklus zu jeder Zeit Farnkrautkristalle gefunden. Auch H.H. Haase fand in einer großen Anzahl von Abstrichen fast an jedem Tag des Zyklus in einem hohen Prozentsatz (80 bis 90 %) Farnkrautkristalle.

H. Puder und G. Wolf sahen die von Grünberger und Holkup nur zur Zeit der Ovulation gefundenen Kristallisationskerne auch in Abstrichen von dem zu Beginn der Geburt ausgestoßenen Schleimpfropf.

Auf Grund des Auffindens von Farnkrautkristallen zu jeder Zeit des weiblichen Zyklus glauben diese Autoren nicht, daß es möglich

ist, aus dem Auftreten oder Ausbleiben von Kristallformen im Cervixschleim eine Zyklusdiagnose zu stellen.

An der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses Offenbach habe ich unter der Leitung von Herrn Prof. L e w i n in den letzten 2 Jahren 351 Cervikalabstriche normal menstruierender Frauen untersucht. Dabei bin ich zu Ergebnissen gekommen, die denen von P u d e r und W o l f und H.H. H a a s e weitgehend ähneln. Fast zu jeder Zeit des Zyklus waren Kristalle in den luftgetrockneten Cervixschleimausstrichen zu finden. Diese gefundenen Kristallformationen konnten aber nur in 40 % als Farnkrautkristalle bezeichnet werden. Weitere 40 % der gefundenen Kristalle waren atypisch, konnten aber bei 40-facher Vergrößerung sofort entdeckt werden. Nur 20 % der Kristalle waren erst bei 80-facher Vergrößerung zu erkennen. Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß von den 80 % der als kristallpositiv bezeichneten Cervikalabstriche nur ein Teil die Bezeichnung "farnpositiv" verdient. Die Beurteilung, ob ein Abstrich bereits als farnpositiv oder noch als "farnnegativ" bezeichnet wird, ist oft sehr schwierig und unterliegt der Subjektivität der Untersucher.

Die ersten Abstriche nach beendeter Menstruation zeigten meist keine Kristallisation. Nur in ganz vereinzelt Fällen konnten ganz feine Farnblattkristalle gefunden werden. Im allgemeinen waren außer Leukozyten nur zarte Sprünge im eingetrockneten Präparat zu sehen. Nach einigen Tagen verschwanden diese Sprünge und an ihre Stelle traten an der Peripherie des Abstriches Kristallhäufchen. Später sieht man im Zentrum des Bildes astförmige Gebilde, die bereits als farnkrautähnlich bezeichnet werden können. Zur Zeit der Ovulation überwiegen nicht mehr die zart ausgebildeten Farne der Peripherie, sondern die großen und plumpen Farnkrautstrukturen im Zentrum des Abstriches. Zur Zeit der Ovulation fand ich auch sehr oft den Kristallisationskern. Ich glaube aber nicht, daß damit der Ovulationstermin bestimmt werden kann, da dieser Kristallisationskern auch in zu dick ausgestrichenen Abstrichen zuweilen zu finden ist. Nur in 2 Fällen war zur Zeit der Ovulation, die durch typische Basaltemperaturkurven angenommen wurde, überhaupt keine Kristallbildung vorhanden.

Der Höhepunkt der Kristallisation fällt in der 2. Zyklushälfte rasch wieder ab. Am 12. Tage vor der folgenden Blutung nahm bereits die Größe, die Anzahl und die plumpe Form der Farne wieder ab. 4 Tage vor der Blutung waren nur noch einzelne völlig atypische,

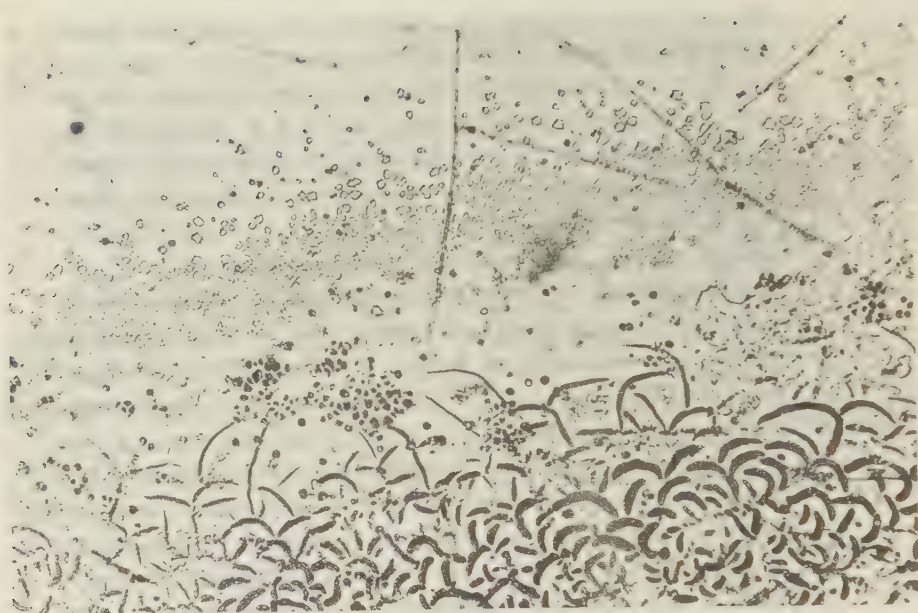


Abb. 4 7. Zyklustag. Sprünge in den oberen Bildanteilen. In den unteren Bildanteilen beginnende actförmige Kristallisation, die noch keine Farnkrautform hat.

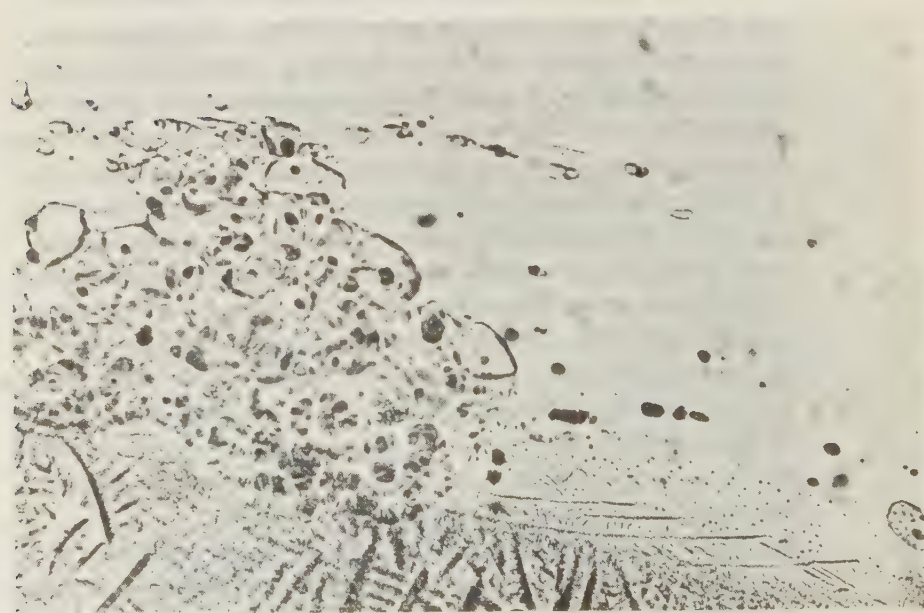


Abb. 5 10. Zyklustag. Unter dem Zellhaufen mittelgroße Farnkrautkristalle. Die zelligen Elemente überwiegen noch.



Abb. 6 14. Tag. Große, plumpe Farne zur Zeit der Ovulation.
Kaum noch Zellen sichtbar.

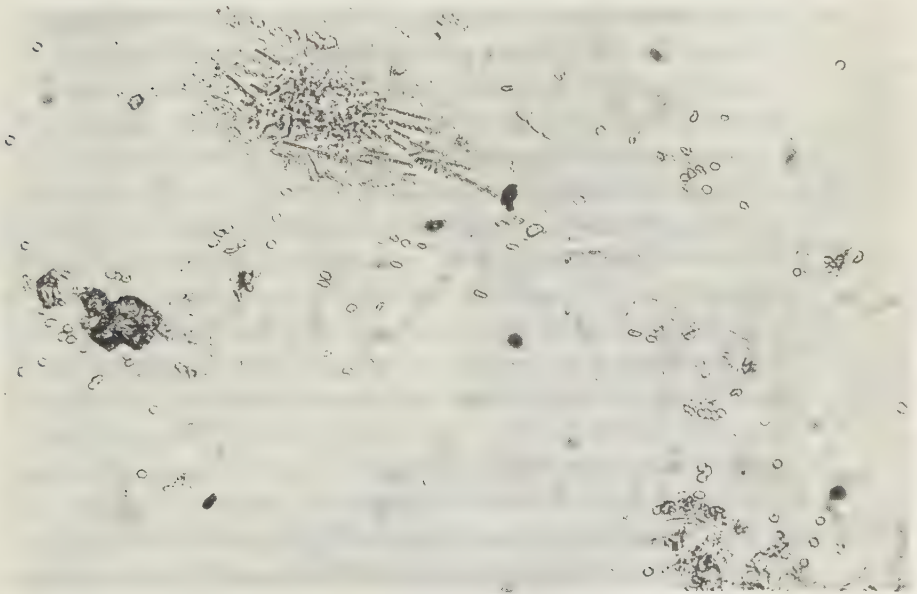


Abb. 7 Zervixausstrich in der Corpus luteum - Phase (19. Tag).
Neben Zellen in der Peripherie kleine Kristallhäufchen
mit atypischen Kristallformationen.

manchmal aber gar keine Kristalle mehr zu finden.

Die beschriebenen zyklischen Veränderungen der Kristallbilder unterliegen demnach der hormonellen Steuerung durch das Ovar. Man kann nicht sagen, daß die weiblichen Hormone die Kristallbilder auf direktem Wege verändern. Eindeutig ist jedoch, daß die Viskosität und die Trockensubstanz des Cervixschleimes der hormonellen Steuerung unterliegt und damit auch eine Veränderung in Form, Größe und Anzahl der Kristalle eintritt. In einer weiteren Untersuchungsreihe habe ich den Cervixschleim von Frauen in der Menopause untersucht. R o l a n d , G r ü n - b e r g e r und H o l k u p erhielten in der Menopause stets negative Befunde. P u d e r und W o l f stellten nur 30 % negative Abstriche fest. Die Auswertung der eigenen Abstriche ergab 23 % negative Ergebnisse. Dazu ist aber zu sagen, daß besonders in der Menopause die atypischen Kristallbilder überwiegen. Von den 67 % der "kristallpositiven" Abstriche sind nur wenige wirklich "farnpositiv". Meistens war es schwierig, überhaupt Schleim für den Abstrich zu gewinnen. Die Menge war sehr gering und von erheblicher Viskosität. Der eingetrocknete Abstrich zeigte nur Leukozyten und vereinzelte Kristallhäufchen mit atypischen Kristallformationen entlang zahlreicher Sprünge. Nach Gaben von Follikelhormon kam es zu verstärkter Schleimproduktion bei gleichzeitiger Abnahme der Viskosität. Es bildete sich ein Schleim wie er bei normal menstruierenden Frauen zur Zeit des Follikelsprunges typisch ist. Im Abstrich traten zunächst zarte Farne auf, die nach weiterer regelmäßiger Follikelhormongabe in mittlere bis plumpe Farne übergingen.

Das Auftreten der Farnkrautkristalle im Cervixschleim von Frauen in der Menopause ist wohl damit zu erklären, daß noch mit einer gewissen Produktion von Follikelhormon zu rechnen ist. Merkwürdig ist allerdings das Auftreten typischer Farnkrautkristalle bei Frauen jenseits des 70. Lebensjahres, da viele Autoren der Meinung sind, daß im Senium eine hormonelle Stille herrscht.

Schließlich sind noch die Untersuchungen von Frauen, die unter der Einwirkung von Ovulationshemmern standen, zu erwähnen. Von 25 Frauen, die verschiedene bei uns im Handel befindliche Ovulationshemmer einnahmen, wurden über mehrere Zyklen regelmäßig Cervikalschleimabstriche auf Kristalle untersucht. Schon bei der Schleimentnahme aus dem Cervikalkanal fiel auf, daß

das Sekret, gleich zu welchem Zeitpunkt des Zyklus es entnommen wurde, mengenmäßig eingeschränkt und von hoher Viskosität war. Werden also Ovulationshemmer vom 5. bis 25. Zyklustage eingenommen, so unterbleiben unter dieser Medikation die beschriebenen zyklischen Veränderungen des Cervixschleimes. Vor allem die normalerweise zur Zeit der Ovulation auftretende erhöhte Produktion von glasigem und spinnbarem Schleim fällt weg. Die physiko - chemischen Eigenschaften des Cervikalsekretes verhalten sich über den ganzen Zyklus so, wie sie gewöhnlich am Ende der Sekretionsphase eines normalen Zyklus beobachtet werden. Da die normale Verflüssigung mit erhöhter Durchlässigkeit durch die Gestagenkomponente gehemmt ist, wird auch die Penetration der Spermien wesentlich erschwert. (Z a n a r t u) Dieser sogenannte "Cervixfaktor" gilt als zusätzliche Sicherung bei Anwendung der Ovulationshemmer vom gebräuchlichen Typ, da die medikamentöse Ovulationshemmung nicht in allen Fällen zu einer Ruhigstellung des Ovars führen soll, sondern nur zu einer Dämpfung der endokrinen Ovarialfunktion. Als Beweis dafür kann das Auffinden eines Corpus luteum bei einer Laparotomie gelten.

Diese Veränderungen des Cervixschleimes stimmen mit dem Verhalten der Kristallstrukturen überein. Durch die Gestagenkomponente der Ovulationshemmer kommt es zu einer Wasserabnahme und damit zu einer Erhöhung der Viskosität, die eine Abnahme der Farnkrautstruktur nach sich zieht. In der ersten Hälfte des Zyklus sind häufig gar keine Farnkrautkristalle zu finden. In der Zyklusmitte traten dagegen meistens atypische Kristallformen auf, die bis zur eintretenden Blutung nachweisbar waren. Nur in 12 % der Abstriche fand ich vom 12. bis 16. Tag typische Farnkrautkristalle, die aber auch nicht so zahlreich und plump waren wie vor der Behandlung zur Zeit der Ovulation. Bemerkenswert ist aber, daß die typischen Farnkrautkristalle bei den Frauen nachweisbar waren, die vor der Einnahme der Ovulationshemmer in der Zyklusmitte eine sehr starke Cervixschleimproduktion hatten.

Außer diesen individuellen Unterschieden in der Kristallstruktur spielt auch die Dosierung der Östrogen - Gestagen - Kombination in den einzelnen Präparaten eine gewisse Rolle. Ist die Östrogen - Dosierung im Kombinationspräparat hoch, sind eher Farnkrautkristalle im Ausstrichpräparat zu erwarten, während eine hohe Gestagen - Komponente eine stärkere Verfestigung des

Schleimpfropfes und damit eine Abnahme oder gar ein Verschwinden der Kristalle bewirkt.

Die zyklischen Veränderungen des Cervixschleimes bleiben bei der Behandlung mit Präparaten der Sequentialreihe ~~voll~~ erhalten, da bei diesen in den ersten 15 Tagen nur Östrogen und kein Gestagen - Östrogen - Gemisch zugeführt wird. Hier sind während der Östrogengabe in allen Abstrichen besonders schön ausgebildete Farnkrautkristalle zu finden. Nach dem 15. Tag gehen dann unter der Gestagen - Östrogen - Kombination die Farnkrautkristalle zurück und verschwinden in 60 % der Fälle ganz, während der Rest nur vereinzelte atypische Kristallhäufchen aufweist.

Gravidität und Farnkrauttest.

M. R o l a n d versuchte im Jahre 1954 das Farnkrautphänomen zu einem einfachen Schwangerschaftstest auszubauen. Er untersuchte 300 Schwangere aller Phasen. Dabei fand er bei Frühschwangerschaften keine typische Farnkrautstruktur, sondern nur zelluläre Elemente im Ausstrich. Nur in "einer kleinen Gruppe von Patientinnen mit mehr als viermonatiger Schwangerschaft zeigte sich ein zu vernachlässigender Grad von atypischer Farnstruktur." Als Frühschwangerschaftstest sei die Methode von 99 %iger Sicherheit und S h a n a p h y habe bei 200 weiteren Untersuchungen nur drei falsche Ergebnisse erhalten. Auch D i P a o l a , L e l i o und E l i z e c k e sahen in der Beobachtung von Farnkrautkristallen einen einfachen und schnellen Frühschwangerschaftstest, da während dieser Zeit nach R o l a n d das Cervixsekret unter der Einwirkung der Corpus luteum - Phase steht und dementsprechend farnnegativ ist. Als Fehlerquelle kommen nach ihrer Meinung Zyklusverschiebungen, Corpus luteum - Persistenz oder Luteinzysten in Frage. Auch B u s c h b e c k hält den "Farnstest", jedoch nur in beschränktem Umfang, für praktisch brauchbar, da er bei einer frühen Gravidität niemals positiv sein soll. Er könne bei der Differentialdiagnose zwischen drohendem Abort und Extrauterin gravidität einerseits und monophasischem Zyklus nach Follikelpersistenz andererseits gute Dienste leisten. L o e c k l e prüfte an 102 Schwangerschaften die Ergebnisse von M. R o l a n d . Er fand dabei 86 mal

das richtige farnnegative Bild. Bei den restlichen 16 Fällen, die fälschlich ein farnpositives Bild zeigten, war dieses meist schwach oder uncharakteristisch ausgeprägt.

H e r r e r e und B e a r z i untersuchten 65 gravide Patientinnen. Die Kristallisation blieb aus. Der Test wird dadurch positiv beurteilt. Weiter haben M e s s a n o und M o n t i c e l l i 60 Schwangere mit dem Kristallisationstest untersucht. Dabei waren die Abstriche nur in 85 % farnnegativ.

S. G r i e f a h n und E. R i m b a c h haben 350 Schwangere untersucht. Bis zum 3. Schwangerschaftsmonat sahen sie 10 % farnpositive Ausstriche. Jenseits des 4. Monats wird die Zahl der Fehldiagnosen, also farnpositive Bilder, auch mit 15 % angegeben.

H.H. H a a s e findet 68 % farnpositive Abstriche bei 360 Präparaten, wovon 250 Abstriche von Schwangeren bis zum 4. Monat stammen.

Auf eine neue differentialdiagnostische Seite des Kristallisationsphänomens machte B. Z o n d e k aufmerksam. Jeder farnnegative Cervikalausstrich wurde nach Gaben von Östrogenen farnpositiv. Nur wenn eine Gravidität vorhanden war, ließ sich keine Arborisation auslösen, trotz höchster Dosen von Follikelhormon. Zur Schwangerschaftsreaktion aus dem Cervixschleim soll nach Z o n d e k 0,1 mg Cyren B intragluteal injiziert werden. Bei Nichtschwangeren erscheinen innerhalb von 4 Tagen im trockenen Cervixschleim die typischen Kristallisationsbilder. Ist eine Schwangerschaft vorhanden, bleibt die Reaktion aus. Es sind keine Farnkrautkristalle zu sehen.

Z o n d e k überprüfte 411 Fälle. Davon standen 226 in der Frühschwangerschaft. 85,5 % zeigten das negative Bild im Ausstrich. In 11,5 % war eine Arborisation eingetreten, die aber nicht sehr deutlich ausfiel. Spätere Untersuchungen erwiesen, daß es sich bei den 11,5 % der fröhschwangeren Frauen mit geringer Farnkrautbildung im Insuffizienzerscheinungen der Placenta handelte. Das Ausbleiben der Farnkrautkristalle in der Frühschwangerschaft soll nach der Meinung von H. L e w i n nicht nur auf einer Überproduktion von Progesteron beruhen. B. Z o n d e k erhielt in Fällen von "missed abortion" solange negative Reaktionen wie die tote Frucht im Uterus verblieb. Als Grund wird angenommen, daß die Cervixzellen das Eindringen von Elektrocyten nicht verhindern können.

R.R. M a c D o n a l d und A. S h a r m a n berichten

in ihrer Arbeit "Der Cervixschleim in der Frühschwangerschaft" an Hand eigener Untersuchungen, daß bei Fehlen der Farnbildung bei Ausbleiben der Periode fast immer eine Schwangerschaft vorlag, während bei kompletter Farnbildung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden konnte. Die Untersuchungen des Schleimes nach Follikelhormongabe war noch zuverlässiger. Nur bei Corpus luteum - Persistenz kann der Test falsch positiv ausfallen. In 25 % der Fälle war der Test falsch negativ. Das heißt, daß trotz Schwangerschaft eine, wenn auch nur geringe, Farnbildung auftrat. Beide Autoren halten diese Schwangerschaftsreaktion nicht für zuverlässig genug. Die Vorteile liegen in der frühen Erfassung der Schwangerschaft und der einfachen Ausführung in der Sprechstunde.

In der Schwangerenberatung des Stadtkrankenhauses Offenbach habe ich von 203 graviden Frauen 412 Cervikalabstriche angefertigt und untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß ein großer Unterschied besteht, ob die Schleimentnahme in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten oder danach erfolgte. Die Angabe über das Vorhandensein oder Fehlen der Farnkrautkristalle während der Schwangerschaft schwanken in der Literatur, wie oben aufgezeigt, ganz erheblich. Das kommt daher, daß nur selten der Zeitpunkt der Schleimentnahme angegeben wird. 200 Abstriche wurden innerhalb der ersten 3 Monate untersucht. Dabei sah ich in 9 % der Fälle farnpositive oder so ähnliche Kristallbilder. Interessant ist, daß es bei den 18 Patientinnen mit farnpositiven Ausstrichen in 7 Fällen zum Abortus kam. Auch bei Patientinnen, die wegen eines Abortus imminens eingewiesen wurden, waren in 86 % Farnkrautkristalle nachweisbar. Allerdings war bei einer großen Anzahl dieser Frauen bereits die Fruchtblase gesprungen und die Farnkrautbildung konnte auch durch Fruchtwasser bedingt sein. Wurden die Frauen mit Proluton behandelt, so verschwand in 62 % die Farnkrautbildung und die Schwangerschaften wurden ausgetragen. Bei einer 42-jährigen Patientin, die bereits 4 Fehlgeburten im 3. Monat durchgemacht hatte, traten am Ende des 2. Schwangerschaftsmonates Farnkrautkristalle im Cervikalausstrich auf. Die Patientin war noch beschwerdefrei und symptomfrei. Unter der Prolutonmedikation verschwand der positive Farntest. Sie gebar am Termin ein lebendes Kind. Danach kann im Einvernehmen mit Z o n d e k geschlossen werden, daß bei Farnkrautbildung in der frühen Schwangerschaft eine Placentarinsuffizienz eine Rolle spielt. Ganz anders verhalten sich dagegen die Abstriche, die ab 4.

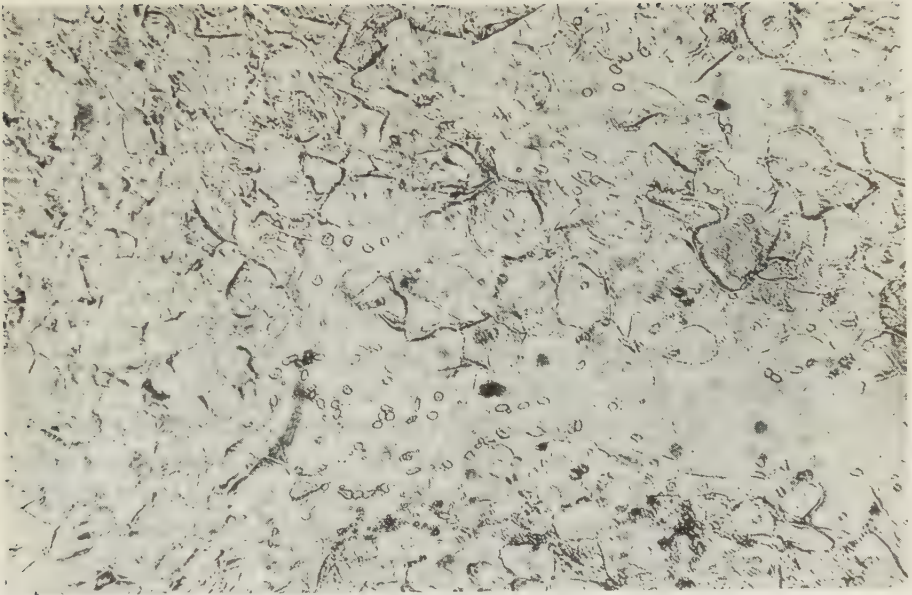


Abb. 8 Cervikalausstrich einer Frau in Zyklusmitte, die ein Östrogen - Gestagen - Präparat zur Ovulationshemmung einnimmt. Man sieht eine Fülle dicht beieinander liegender Zellelemente, aber keine Farnkrautkristalle.

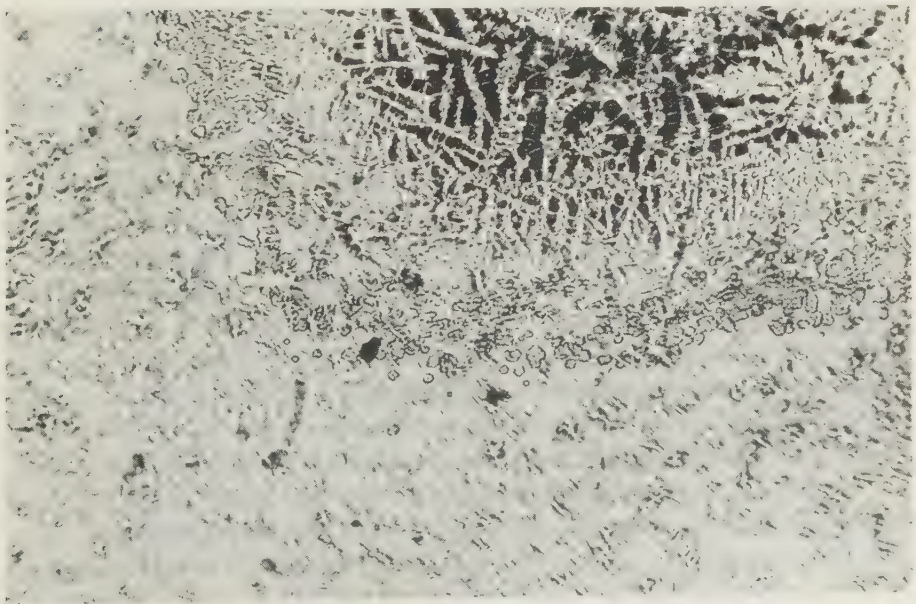


Abb. 9 Farnkrautkristalle eines Abstriches bei Gravidität mens IV.

Schwangerschaftsmonat angefertigt wurden. 72 % zeigten ein positives Kristallbild, wenn auch nur die Hälfte davon farnähnlich war. Bei einigen Frauen wechselten farnnegative und farnpositive Bilder von einer Woche zur anderen, wie es auch schon von B e r n o t h und H a a s e beschrieben wurde. Vielleicht hängt das mit Hormonschwankungen in der Placenta zusammen, die ja ab dieser Zeit aktiv in die Hormonproduktion eingreift.

In einzelnen Fällen fanden sich auch die von G r i e f h a h n und R i m b a c h beschriebenen fadenförmigen Kristalle, die sogenannten "Trichite". Vor dem 3. Monat waren sie nicht zu finden. Danach wurden sie manchmal in Abstrichen gesehen. Da sie nur selten und völlig unregelmäßig auftraten, sind sie als diagnostisches Zeichen nicht zu verwerten. Als Schwangerschaftsreaktion wird bei ung der Farnkrauttest nicht verwertet, da die modernen Schwangerschaftsreaktionen (Gravindex und Pregnosticon) zuverlässiger und ebenso schnell und einfach durchführbar sind.

Unterscheidung von Fruchtwasser und Urin mit Hilfe des Farnkrauttestes.

Recht häufig werden Schwangere im letzten Trimester mit der Diagnose frühzeitiger oder vorzeitiger Blasensprung von den Hausärzten in die Klinik überwiesen. Diese Diagnose beruht oft auf eigenen Angaben der Patientin, daß aus der Vagina Flüssigkeit abgegangen sei. Handelt es sich um einen schwallartigen Flüssigkeitsabgang, so ist die Diagnose eines Blasensprunges meistens klar. Geht aber nur tropfenweise Flüssigkeit ab, so kann es sich um Fruchtwasserabgang handeln oder aber um Urin, der durch den Druck des vorangehenden Teiles auf die Blase aus der Uretra austreten kann. Für den praktischen Arzt ist es oft völlig unmöglich, bei der ersten Untersuchung festzustellen, wie viel Flüssigkeit abgegangen ist und woher sie stammt. Wegen der Gefahr der ascendierenden Infektion oder des Nabelschnurvorfalles werden diese Patientinnen dann in die Klinik gebracht. Die Behandlung besteht in solchen Fällen gewöhnlich in Bett-ruhe und Beobachtung, bis sich die Lage auf Grund der weiteren

Entwicklung geklärt hat. Da heute in den meisten Kliniken eine gewisse Bettenknappheit vorhanden ist, stellen diese Patientinnen eine weitere Belastung dar. Ein Test, der schnell klären kann, ob die aus dem Scheideneingang abgehende Flüssigkeit Fruchtwasser oder Urin ist, kann somit eine große Hilfe für den praktischen Arzt und die Klinik sein.

Da das Fruchtwasser alkalisch ist und der Harn im allgemeinen eine saure Reaktion zeigt, hat man versucht, mittels Lackmuspapier die Diagnose zu stellen. Bringt man Lackmuspapier für kurze Zeit mit der aus dem Scheideneingang austretenden Flüssigkeit zusammen, so zeigt es den pH - Wert an und gibt einen Hinweis auf den Charakter der vorhandenen Flüssigkeit. Die Ergebnisse dieses Testes sind aber nicht zuverlässig genug. Einmal kann nach Greenhill das Fruchtwasser nahezu neutral werden, andererseits ist bekannt, daß der pH - Wert des Urins durch Infektionen, Medikamente und gewisse Nahrungsmittel im alkalischen Bereich liegen kann. Auch die Vaginalflora unterliegt in der Schwangerschaft beträchtlichen Veränderungen und der pH - Wert kann sich ebenfalls ändern. Dadurch sind zu viele Fehlermöglichkeiten gegeben.

Wesentlich eindeutiger ist dagegen bei positivem Befund die mikroskopische Diagnose. Der Nachweis von Lanugo-Härchen, von fetalen Harnkristallen und von Fetttropfen, die von der Vernix caseosa oder von abgestoßenen Talgdrüsen - Zellen stammen, geben einen eindeutigen Hinweis auf eine Eihautruptur. Ein zytologischer Test zum Nachweis der Vernix caseosa - Zellen wurde von J.H. Ferguson angegeben. Scheidenausstriche wurden mit Pinacyanolchlorid gefärbt und danach mit Methylalkohol gewaschen. Die Vernix caseosa - Zellen sind bei einem Blasensprung dann gut sichtbar. Diese Tests sind recht mühsam und finden daher nur selten Anwendung.

Ein sehr einfacher und rasch durchführbarer Test für den Nachweis von Fruchtwasser ist der Farnkrauttest. Seine diagnostische Anwendung bei einem Flüssigkeitsabgang aus der Vagina hat sich bei unseren Untersuchungen als fast hundertprozentig erfolgreich erwiesen. In den letzten 2 Jahren hatten wir an unserer Klinik nur einen Fall bei dem trotz gesprungener Fruchtblase keine Farnkrautstrukturen im getrockneten Ausstrich gefunden wurden. Die Patientin, eine Erstpara, kam erst 2 Tage nach dem Blasensprung in die Klinik. Der Kopf des Kindes war so fest im Becken, daß nach Abfließen des Vorwassers kein Hauptwasser nach-

lief und so ein negativer Farnkrauttest resultierte.

Der Farnkrauttest zur Unterscheidung von Fruchtwasser und Urin ist so einfach und schnell durchzuführen, daß er auch von praktischen Ärzten angewendet werden kann. Ein Tropfen der verdächtigen Flüssigkeit wird aus der Vagina oder der Gegend des Scheideneinganges mit einer Platinöse entnommen, auf einen Objektträger gebracht und über einer Flamme vorsichtig eingetrocknet. Handelt es sich um Fruchtwasser, so sieht man im Präparat die typischen Farnkrautmuster. Harn dagegen gibt nach dem Eintrocknen keine Farnkrautkristalle. Häufig ist nur ein amorphes Bild oder ein Sternmuster sichtbar. Sich manchmal darstellende Kristalle aus Tripelphosphat oder Oxalaten sind nicht zu wechseln. (Abb. 10 und 11.)

Die Probe darf allerdings nicht aus der Cervix oder ihrer Umgebung entnommen werden, da dies zu falschen positiven Ergebnissen führen kann.

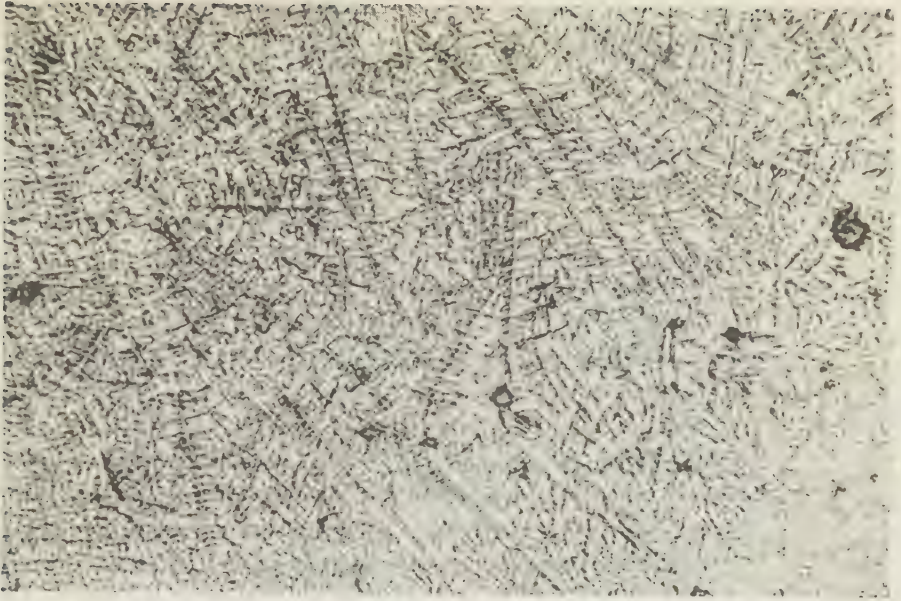


Abb. 10 Farnkrautkristalle im luftgetrockneten Fruchtwasser-
ausstrich.

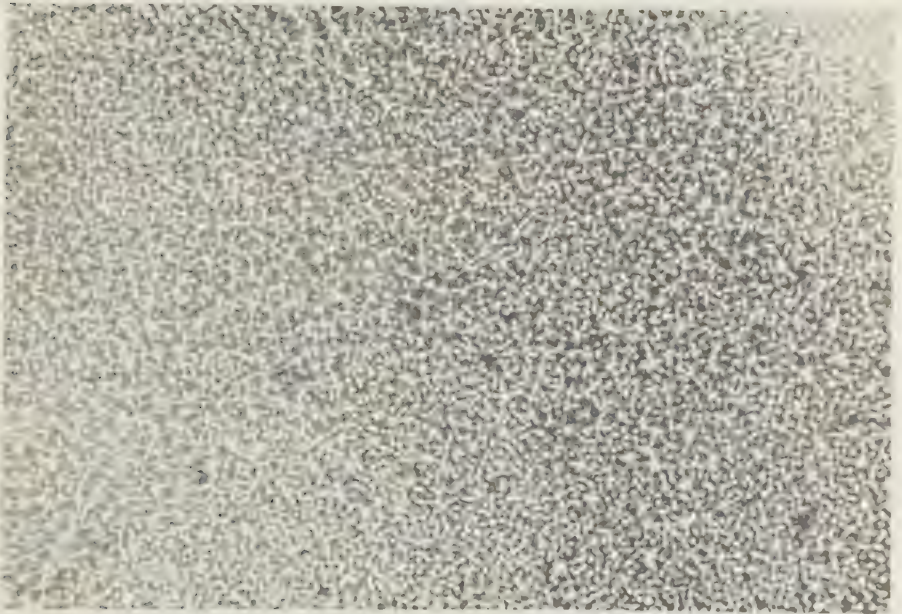


Abb. 11 Im Vergleich zu Abb. 10 luftgetrockneter Urin. Differen-
tialdiagnostisch gut von Fruchtwasser zu unterscheiden.

Zusammenfassung.

Im Verlaufe der Ausführungen ließen sich auf Grund der Erörterung von Literaturangaben und der Untersuchung einer großen Anzahl eigener Präparate das Zustandekommen des Farnkrautphänomenes und seine Möglichkeiten im Rahmen der gynäkologischen und geburtshilflichen Diagnostik aufzeigen.

Die Arborisation oder Farnkrautkristallbildung ist nicht nur für den Cervixschleim spezifisch. Liquor cerebrospinalis, Tränenflüssigkeit, Serum, Follikelflüssigkeit, Ascites, Nasenschleim und Fruchtwasser zeigen im getrockneten Ausstrich Farnkrautkristalle.

Voraussetzung für die typische Kristallbildung ist das Vorhandensein eines bestimmten Verhältnisses zwischen einem Alkalihalogenid und der Konzentration kolloidaler Substanzen. Die kristallisierende Substanz im Cervikalsekret besteht aus Kochsalz.

Die Technik der Abstriche ist einfach, muß aber, um Fehler zu vermeiden, sorgfältig ausgeführt werden. Die Portio wird nach dem Einstellen im Spekulum abgewischt. Das Sekret wird mit einer ausgeglühten Platinöse aus dem Cervikalkanal entnommen, in einer großen Fläche dünn ausgestrichen und luftgetrocknet.

Es wird zwischen typischen Farnkrautstrukturen und atypischen Kristallformen unterschieden. Eine Objektivierung der Grenze ist nicht möglich. Sie unterliegt der Einstellung des Untersuchers. Infolgedessen variieren die Ergebnisse bei verschiedenen Untersuchern.

Der Cervixschleim unterliegt den Gesetzen des ovariellen Zyklus. Die zyklischen Veränderungen der Cervixschleimhaut sind aber noch nicht von allen Histologen anerkannt. Unter dem Einfluß von Follikelhormon nimmt die Schleimmenge zu. Der Schleim ist klar, transparent, fadenziehend und zeigt im Ausstrich typische Farnkrautkristalle. Am ausgeprägtesten ist die Farnkrautstruktur zur Zeit der Ovulation.

Durch das Corpus luteum - Hormon nimmt die Schleimmenge ab. Der Schleim wird weißlich, zellreich und verliert die fadenziehenden Eigenschaften. Die Farnkrautkristalle sind kaum noch erkennbar oder gar nicht vorhanden.

Das quantitativ unterschiedliche Auftreten der Kristalle wird durch das zyklusbedingte Schwanken der Viskosität des Cervikal-

sekretes hervorgerufen.

Bei den eigenen Untersuchungen konnten fast zu jeder Zeit des Zyklus Kristalle gefunden werden. Nur 40 % davon konnten als Farnkrautkristalle bezeichnet werden. Der Rest war atypisch. In der Menopause ergaben die eigenen Abstriche nur in 23 % negative Ergebnisse. 67 % waren "kristallpositiv", davon aber nur einzelne "farnpositiv".

Werden Ovulationshemmer genommen, so unterbleiben die zyklischen Veränderungen des Zervixschleimes. Der Schleim verhält sich über den ganzen Zyklus wie zur Zeit der Sekretionsphase. Typische Farnkrautkristalle werden nur selten gefunden, besonders aber bei hoher Östrogenkomponente im Präparat.

Das Farnkrautphänomen kann allein nicht zur Zyklusdiagnostik verwendet werden. Im Verein mit anderen physikalischen Eigenschaften des Cervikalsekretes, mit der Beobachtung des Muttermundes und der Basaltemperaturkurve kann der Farnkrauttest durchaus brauchbar sein.

In den ersten drei Schwangerschaftsmonaten wurden nur in 9 % der Fälle farnpositive Kristallbilder gefunden. Fast die Hälfte davon trug die Schwangerschaft nicht aus. Es kam zum Abortus. Nach Prolutongaben gingen die Farnkrautkristalle in 62 % zurück und die Schwangerschaften wurden ausgetragen. Nach dem 4. Schwangerschaftsmonat waren in 72 % der Abstriche Farnkrautkristalle sichtbar.

Zur Bestimmung der Frühschwangerschaft kann der Farnkrauttest verwendet werden. Wird ein Cervikalabstrich auch nach Gaben von 10 mg Östradiol nicht farnpositiv, so ist eine Gestation fast sicher.

Gute Dienste leistet der Farnkrauttest bei der Unterscheidung von Urin und Fruchtwasser. Fruchtwasser zeigt die typischen Farnkrautkristalle. Bei negativem Ausstrich kann mit fast absoluter Sicherheit ein früh- oder vorzeitiger Blasensprung ausgeschlossen werden.

Herrn Prof. Dr. H. Lewin möchte ich für die
Überlassung des Themas und seine wertvollen
Unterstützungen und Anregungen aufrichtig
danken.

Am 24.6.1923 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Richard Netter und seiner Ehefrau Wilhelmine, geb. Rudolph, in Frankfurt (Main) geboren. Ich verbrachte meine Kindheit in Friedrichsdorf/Tns. und besuchte von 1929 bis 1934 die Volksschule, anschließend 5 Jahre die Philipp-Reis-Mittelschule und kam 1939 zur Kaiser-Friedrich-Oberschule nach Bad Homburg. Nach bestandenem Abitur wurde ich 1942 zum Militär eingezogen und nahm am Krieg an der West- und Ostfront teil. Ich geriet in amerikanische Gefangenschaft und wurde erst 1947 entlassen. Mit dem Medizinstudium konnte ich 1949 als Gasthörer in Mainz beginnen und wurde dann nach 4 Semestern in Frankfurt (Main) voll immatrikuliert. 1959 legte ich das Staatsexamen ab und war anschließend in der Universitäts-Nervenklinik Frankfurt/M, in der Frauenklinik des Bürger-Hospitales und in der Inneren Klinik des Bürger-Hospitales Frankfurt/M tätig. Seit 1963 bin ich als Assitenzarzt in der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses Offenbach (Main).

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- A b a r b a n e l , A.R.: Trans. Am. Soc. for the Study of Sterility, 1946, S. 46, zit. nach Shettles
- A t k i n s o n , W.B.:
S h e t t l e s , L.B.: Amer. J. Obstetr. 56 (1948) 712
E n g l e , E.T.:
- B a r g m a n n , W.: Histologie u. mikroskopische Anatomie des Menschen, 1956
- B e r g m a n , P.: Acta Obstetr. Scand. 29 (1950) 1 (Suppl. 4)
- B e r g m a n , P.: Acta Obstetr. Scand. 30 (1951) 267
L u n d , C.G.:
- B e r g m a n , P.: Zbl. Gynäk. 1953/49
L u n d , C.G.:
- B e r g m a n , P.: Acta Obstetr. Scand. 30 (1951) 273
W e r n e r , J.:
- B e r g m a n , P.: Geburtshilfe u. Frauenhkd. 1952, 1
W e r n e r , J.:
- B e r n o t h , E.: Zbl. Gyn. 76 (1954) 769
H a a s e , H.H.:
- B o c k : Arch. Gynäk. 1953, 152, 105
W o l f :
- B r e c k e n r i d g e , M.A.B.: Fertility a. Sterility 2 (1951)
P o m m e r e n k e , W.T.: 451, zit. nach Ber. ges. Physiol. 153 (1952) 207
- B r e w e r , J.L.: Amer. J. Obstetr. Gynec. 53,637
J o n e s , H.O.: (1947)
- B u s c h b e c k : Zbl. Gynäk. 1955, 14, 560
- C a m p o s d a P a z , A.: Suppl. Vol. Am. J. Obstetr. 61 A (1951) 790
- C a m p o s d a P a z , A.: Fertility a. Sterility, 4 (1953) 17
- C a m p o s d a P a z , A.: Obstetr. y Ginecol. Latino-Americ. 11 (1953) 149
C o s t a L i m a , L.:
- C a m p o s d a P a z , A.: Dtsch. med. Wzschr. 1953 , 33/34, 1124
- C a m p o s d a P a z , A.: Rev. brasil. Cir. 24 (1952) 763, zit. n. Ber. Gyn. u. Gebh. Bd. 51 (1954) S. 132

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Cl i f f t , A.F.: | Lancel 1 (1950) 1154, zit. nach |
| G l o v e r , F.A.: | Shettles |
| B l a i r , G.W.S.: | |
| G r i e f h a h n , S.: | Zbl. Gynäk. 1955, 41, 1618 |
| R i m b a c h , E.: | |
| G r ü n b e r g e r , V.: | Arch. Gyn. 182 (1952) 213 |
| H o l k u p , H.: | |
| G u t t m a c h e r , A.F.: | Human fertility, 5 (1940) 4, zit. |
| S h e t t l e s , L.B.: | nach Shettles |
| H e r r e r a , R.G.: | J. med. (Buenos Aires) 1952, S. |
| B e a r z i , G.: | 682, zit. n. Ber. Geb. u. Gyn. 48 |
| | (1953) 355 |
| H e r r e r a , R.G.: | Obstret. y Ginecol. Latino Amer. |
| B e a r z i , V.O.: | 11 (1953) 48, zit. n. Ber. Gyn. u. |
| | Gebh. Bd. 51 (1954) S. 76 |
| H u s s l e i n , H.: | Zbl. Gyn. 75 (1953) 1574 |
| I g o r a s k i , M.: | et. al. Am. J. Obstret. Gynec. 73 |
| | 1294 (1957) |
| J a c o b s o n , B.D.: | Obstret. Gyn. Guid Wzsch. 10, 40, |
| | (1957) Fertility u. Steril. NY, 12 |
| | 474 (1961) |
| K i r c h h o f f , H.: | Therapiewoche Heft 1/1964 Hormonale |
| H a l l e r , J.: | Ovulationshemmung |
| K n a u s , H.: | Die Physiologie d. Zeugung d. Men- |
| | schen, Aufl. Wien 1953 |
| K r a u l s : | Wien klin. Wschr. 1925, 634 zit. |
| B o d n a r : | nach Grünberger u. Holkup |
| K ü h n e l t , H.J.: | Geburtsh. u. Frauenhkd. 16, 651 |
| | (1956) |
| L e w i n , H.: | Die biologischen Schwangerschafts- |
| | reaktionen, Biologie u. Pathologie |
| | des Weibes, 1957 (L. Seitz) |
| L o e c k l e , W.E.: | Zbl. Gynäk. 1953, Bd. 75, S. 421 |
| L o e c k l e , W.E.: | Zbl. Gynäk. 75 (1953) 995 |
| M a c D o n a l d , R.R.: | Zbl. Gynäk. 1961, Bd. 50, S. 2000 |
| S h a r m a n , A.: | |
| M a s s a n o , A.: | Minerva Ginecol. (Torino) 5 (1953) |
| M o n t e c e l l i , S.: | 368, zit. n. Ber. Gyn. u. Gebh. |
| | Bd. 51 (1954) S. 169 |
| M e s t w e r d t , G.: | Atlas d. Kolposkopie, 2. Aufl. |
| | Jena 1953 |
| M e s t w e r d t , G.: | Zbl. Gynäk. 76 (1954) 1377 |

N i e n d o r f , F.:	Gebh. u. Frauenhklkd. 11 (1951) 400
N ü r n b e r g e r , L.:	S. Veit-Stoeckel-Handbuch
P a l m e r , R.:	La Sterilité involotaire, Paris 1950 zit. n. Grünberger u. Holkup
D i P a o l a , G.:	zit. nach Ber. Gyn. 49 (1953) 176
L e l i o , M.:	
E l i z s c h e :	
D i P a o l a , G.:	J. Clin. Endocrin. A. Metabol. 13 (1953) 974, zit. n. Ber. Gyn. u.
L e l i a , M.:	Gebh. Bd. 51 (1954) S. 24
D i P a o l a , G.:	Obstestr. y Ginecol. Latino-Amer.
L e l i o , M.:	11 (1953) 44, zit. n. Ber. Gyn.
E l i z e c h e , L.A.:	u. Gebh. Bd. 51 (1954) S. 75
P a p a n i c o l a o u , G.N.:	Anat. Rec. 91 (1945) 293, zit. nach Rydberg
P a p a n i c o l a o u , G.N.:	Amer. J. Obstestr. 51 (1946) 316, zit. nach Rydberg
P e t e r n o n , D.P.:	Fertility a. Sterility 1 (1950) 6,
P o m m e r e n k e , W.T.:	zit. nach Shettles
P o m m e r e n k e , W.T.:	Amer. J. Tbst. 54 (1947) 676 ,
V i e r g i v e r , E.:	zit. nach Shettles
P o u c h e t , F.A.:	Theorie positive de l'ovulation spontanée et de la fecondation des mammifères et de le 'espece humaine Paris 1847, zit. nach Knaus
P o u c h e t , F.A.:	Theorie positive de la fecondation des mammiferes, basée sur l'obser- vation de tonte la série animale, Paris 1842, zit. n. Knaus
P u d e r , H.:	Gebh. u. Frauenhklkd. 11 (1953)
W o l f , G.:	995
R a f f a e l e , A.P.:	Obstertr. y Ginec. Latino-Amer. 11
D i P a o l a , G.:	(1953) 142, zit. n. Ber. Gyn. u.
L e l i o :	Gebh. 50 (1954) 297
R a u s c h e r , H.:	Gebh. u. Frauenhklkd. 14 (1954) 327
R o l a n d , M.:	Americ. J. Obstetr. 63 (1952) 81
R y d b e r g , E.:	Acta Obstetr. Scand. Vol XXVIII (1948) Fasc. 2
S c h ü l l e r , E.:	Gebh. u. Frauenhklkd. 20 (1960) 661
S e g n y , J.:	Gynéc. et. Obstêtr. 27 (1933) 346,
V i m e u x , J.:	zit. n. Shettles
S h e t t l e s :	Gebh. u. Frauenhklkd. 12, 1, 1952

- S h a n a p h y : zit. bei Roland
- S h e t t l e s , L.B.: Klinische Fortschritte in der Gynäkologie Wien (1954)
- S j o v a l l s : Acta Obstetr. Gynec. scand. 18 (1938)
- S o l é , A.: Wien, Arch. f. Psychol. Psychiatr. u. Neurol. IV (1954) 1
- S o l é , A.: Kolloid-Zeitschrift., 137 (1954) 15
- S t i e v e , H.: Zeitschrift. mikr. anat. Forschung, Bd. 11, S. 342
- S t i e v e , H.: Verhandl. d. anat. Gesellsch. 36 (1937) 51
- S t o e c k e l , W.: Lehrbuch d. Gynäk. Thieme Leipzig (1952)
- U l l e r g , J.C.: Obstetr. Surveg Baltimore 14, 1, (1959)
- L i v i n g s t o n : Obstetr. Gynec. Guid Wash 10, 34 (1957)
- U r d e n , B.E.: Handbuch d. Gynäk. Bd. 5 S. 179
- K u r z o n , A.M.: Amer. J. Obstetr. 48 (1944) 321
- V e i t : Amer. J. Obstetr. 48 (1944) 321
- S t o e c k e l , W.: Amer. J. Obstetr. 48 (1944) 321
- V i e r g i v e r , E.: Amer. J. Obstetr. 48 (1944) 321
- P o m m e r e n k e , W.T.: Amer. J. Obstetr. 48 (1944) 321
- W a l l n e r , A.: Gynec. Obstetr. 64 (1937) 758
- W i l s o n , G.R.: Transact. Amer. Ass. Obstetr. 60, 193 (1954)
- F o r m a n , J.: Transact. Amer. Ass. Obstetr. 60, 193 (1954)
- Z a n a r t u , J.: M.D. Internat. J. of Fertil. Vol. 9 No. 1, Jan. - Mar. 1964, Effekt of Syntetic oral Gestagens on Cervical Mucus and Sperm Penetration
- Z a n d e r , J.: Therapiewoche 1960/61, Bd. 11, S. 230
- Z o n d e k , B.: Obstetr. a. Gynecol. 3 (1954) 463, zit. n. Ber. Gyn. u. Gebh. Bd. 53 (1954) S. 312
- R o z i n , S.: Obstetr. a. Gynecol. 3 (1954) 463, zit. n. Ber. Gyn. u. Gebh. Bd. 53 (1954) S. 312
- Z o n d e k , B.: et al. Fertility and Steril. 6,6, 523 (1955)
- G r e e n h i l l , J.P.: Obstetr. P. 41, 11 th Edition, Saunders, New York 1955
- G r e e n h i l l , J.P.: Obstetr. P. 42, 11 th Edition, Saunders, New York 1955
- F e r g u s o n , J.H.: zit. n. Dr. Kade, Internationaler Medizinischer Kurier IMK, 1964 , 3. Jahrgang

